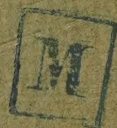


4938

THESIS. LEIDEN. 1913

J. R. F. RASSERS.

BIJDRAGE TOT DE KENNIS
VAN HET EXPERIMENTEELE
- ADRENALINE-ATHEROOM -





of Mr. William Wreden



4738

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

BIJDRAGE TOT DE KENNIS
VAN HET
EXPERIMENTEELE ADRENALINE-ATHEROOM.

Nederl. Stoomdr. : J. van Poll-Suykerbuyk, Roosendaal.



Bijdrage tot de kennis van het :: Experimenteele Adrenaline-Atheroom.

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS DR.
G. JELGERSMA, HOOGLEERAAR IN DE FA-
CULTEIT DER GENEESKUNDE, VOOR DE FA-
CULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN
OP **VRIJDAG 19 DECEMBER 1913**, DES NAMID-
DAGS TE 3 UUR, DOOR **JACOBUS RENARDUS
FREDERIK RASSERS**, GEBOREN TE ROOSEN-
DAAL.





Digitized by the Internet Archive
in 2025

AAN MIJNE OUDERS.



Nu ik, bij het eindigen van mijne academische studiën, mij gedrongen gevoel een woord van dank te richten tot mijne leermeesters, past het mij mijne bijzondere erkentelijkheid te uiten jegens U, Professor VAN LEERSUM, hooggeachte Promotor, voor Uw voortdurende belangstelling en steun, bij het bewerken van mijn proefschrift ondervonden, en voor Uwe leiding gedurende den tijd, dat ik als Uw assistent werkzaam was.

Het voorrecht, dat ik ook onder U, Hooggeleerde EINTHOVEN, als assistent heb mogen werken, gedenk ik dankbaar.

Dat gij, Hooggeleerde KORTEWEG, mij in staat hebt gesteld, van Uwe voortreffelijke leiding nog te kunnen blijven genieten, stel ik op hoogen prijs.

U allen, Hooggeleerde Heeren Professoren der Medische en Philosophische faculteiten, betuig ik mijn dank voor het van U genoten onderwijs.

* * *

Ik kan ten slotte niet nalaten, ook U, collega PADTBERG, dank te zeggen voor de vriendelijke hulp, van U ondervonden bij het nemen van de voor mijn onderzoek noodige proeven.

INLEIDING.

De mededeeling van O. Josué (12) in „La Presse Médicale” over den invloed van adrenaline op den vaatwand van het konijn heeft den stoot gegeven tot een lange reeks van onderzoekingen. Zijn poging om bij dit dier door intraveneuse inspuiting van adrenaline „atheroomachtige” arterieveranderingen op te wekken, is door verscheidene onderzoekers herhaald en met positieven uitslag bekroond; omtrent de vraag evenwel, of deze veranderingen aan een giftige werking van genoemde stof, dan wel aan de daardoor teweeggebrachte sterke verhooging van den bloedsdruk geweten moeten worden, is nog geen eenstemmigheid verkregen. Beide theorieën, die men ter onderscheiding de chemisch-toxische en de mechanische zou kunnen noemen, hebben haar voorstanders, en deze hebben tal van proeven tot staving hunner meening aangevoerd. Evenzoo heeft de opvatting, dat een samenwerking van beide factoren voor de arterieveranderingen aansprakelijk gesteld behoort te worden, haar verdedigers gevonden.

Waar de meeningen zoo ver uiteenloopen, heb ik het niet overbodig geacht een nieuwe poging te wagen om tot oplossing van het vraagstuk te geraken.

Alvorens over te gaan tot een beschrijving

van de door mij gevolgde methode (bestaande in een zoodanige toediening van de adrenaline, dat elke bloedsdrukverhooving van eenige beteekenis vermeden werd) en van de daarmee verkregen resultaten, moet ik opmerken, dat ik er van afgezien heb, om aan het onderzoek een uitvoerig litteratuur-overzicht te laten voorafgaan. Ik deed dit, omdat een volledige uiteenzetting wegens de omvangrijkheid der litteratuur over dit onderwerp te veel ruimte zou vergen. Zulk een werk ware trouwens overbodig, aangezien reeds door Saltykow (23) een zeer overzichtelijk en uitvoerig referaat geleverd is. Ik meen derhalve met de vermelding van eenige der belangrijkste verhandelingen te kunnen volstaan.

Ik breng daarom slechts in herinnering, dat men getracht heeft mechanische invloeden te vermijden en wel door gelijktijdige toediening van een vaatverwijdende stof, waardoor de bloedsdrukverhooving, welke adrenaline teweegbrengt, te niet gedaan wordt. Deze weg is door verschillende onderzoekers bewandeld: Braun (4), Boveri (3) en Waterman (28) bezigden amylnitriet, Klotz (13) nitroglycerine en Mironescu (19) hydrochloras euphthalmi. Anderen hebben getracht door middel van stoffen, die chemisch aan adrenaline nauw verwant zijn, doch niet vaatvernauwend werken, achter de waarheid te komen, of wel men heeft verbindingen gebezigd, die alle verwantschap met adrenaline missen en alleen bloedsdrukverhoogenden invloed uitoefenen.

Op eenige dezer proeven kom ik te gelegener plaats nog terug.

VOORLOOPIG ONDERZOEK.

Alvorens met het eigenlijke onderzoek te beginnen, heb ik het noodzakelijk geacht de proeven van Josué te herhalen, ten einde de vaatveranderingen te leeren kennen, die door hem en anderen teweeggebracht zijn. Daartoe bezigde ik gezonde konijnen van ongeveer 1 jaar oud en van een lichaamsgewicht van 2 tot 3 K.G. De adrenaline was afkomstig van de Firma Parke Davis & Co.; de oplossing heb ik bereid volgens de aanwijzing van H. Braun (5). De dosis bedroeg 0,1 cM³ van een oplossing van 1 op 1000, dus 0,1 mg., hetgeen evenveel is als Josué telkenmale heeft toegediend. De inspuitingen geschiedden om den anderen dag.

De dieren gedroegen zich onder de inspuitingen zeer verschillend: één konijn verdroeg 18 injecties met toenemende ongevoeligheid, terwijl een ander reeds na de 1^e inspuiting succombeerde. Dat de gevoeligheid voor adrenaline bij herhaling der injecties afneemt, kwam bij een der proefdieren zeer duidelijk aan den dag. Dit dier, dat na de 1^{ste} inspuiting zeer kortademig en wel $\frac{3}{4}$ uur lang zeer onder den invloed was, vertoonde na de 2^e dosis veel minder duidelijke verschijnselen en reageerde op de 3^e inspuiting in het geheel niet meer.

Door Waterman (28) is nagegaan, hoe het met den bloedsdruk gesteld is op de dagen, dat geen injectie gegeven werd. Hij vond met behulp van den Sphygmomanometer van von Basch, dat, zoo er al veranderingen in den bloedsdruk optreden, deze toch zeer gering moeten heeten, en dan nog wel eer naar den negatieven dan naar den positieven kant, hetgeen te verklaren zou zijn uit den minder goeden toestand, waarin de konijnen na herhaalde injectie's verkeerden. Om zelf een oordeel in deze aangelegenheid te kunnen vellen, heb ik bij 3 konijnen, gedurende den tijd, dat zij in behandeling waren, den bloedsdruk gemeten met behulp van de methode, die door Prof. v. Leersum (16) gevolgd is bij zijn onderzoek naar den invloed van levervoeding op den bloedsdruk van het konijn. In overeenstemming met Waterman heb ik den bloedsdruk steeds constant, d.w.z. slechts binnen enge physiologische grenzen schommelend, gevonden. Ik mag echter niet verzuimen hier op te merken, dat Prof. v. Leersum bij zijn konijnen, zelfs twee dagen na de inspuiting nog, een vrij belangrijke bloedsdrukverlaging waargenomen heeft. Deze tegenstrijdigheid mag ons niet verbazen, want het is niet te verwachten, dat alle konijnen eenzelfde mate van gevoeligheid voor het middel zouden bezitten.

De methode van Prof. v. Leersum (16) liet zich ook zeer wel gebruiken voor het bepalen van den bloedsdruk tijdens de injectie. Ik heb herhaaldelijk op deze wijze den bloedsdruk tijdens een inspuiting van 0,1 — 0,2 mgr. adrenaline gemeten.

Soms steeg de druk van 190 cM. water tot de enorme hoogte van 300 cM. Beter dan getallen het kunnen uitdrukken, leerde mij de palpatie van de buiten den hals gebrachte en in een huidkoker gewikkelde a. carotis, dat met een intraveneuse injectie van zulk een dosis niet te spotten valt, en dat zij een geweldadige uitwerking op het vaatstelsel moet hebben; de arterie toch, die vóór de inspuiting week was en gemakkelijk toegeknepen kon worden, werd onmiddellijk na de injectie zoo hard als een pijpensteel en maakte den indruk, dat zij aan den enormen druk geen weerstand zou kunnen bieden en dreigde te zullen barsten.

In overeenstemming met de resultaten van andere onderzoekers, vond ik bij 2 konijnen met het bloote oog duidelijk waarneembare veranderingen na respect. 6 en 18 injecties, terwijl bij één konijn na 4, en bij een ander na 7 injecties zelfs niets verdachts gevonden werd. Twee dieren stierven plotseling na de injectie onder convulsies en verschijnselen van longoedeem. Van een ervan teekende ik aan: ongeveer 5 minuten na de injectie krijgt het dier plotseling krampen, het springt op en valt weer neer; de ademhaling is gedurende eenige oogenblikken zeer frequent, er is gereutel in de keel te hooren, op den bek verschijnt schuim, het dier sterft.

Uit het sectieverslag van het konijn, dat na 6 injecties plotseling succombeerde, licht ik het volgende:

De aorta vertoont kammen, schotelvormige verheffingen en putten op de volgende plaatsen:

- 1° in de arcus aortae.
- 2° op de hoogte van inmonding van aa. interc. I.
- 3° " " " " " " " " " II tot IV.
- 4° " " " " " " " " " VI tot VII.
- 5° " " " " " " " " " VIII.
- 6° " " " " " " " " " IX.
- 7° onder de inmonding van de linker a. renalis.
- 8° een groote haard in het lumbale gedeelte van de aorta.

De arteriae renales, femorales en de mesenteriaalvaten vertoonen niets abnormaals.

Microscopisch vond ik necrotische plekken in de media; de kernen der spiercellen zijn daar verdwenen, de elastische vezels verloopen recht. De haarden worden omgeven door pyknotische kernen. De intima vertoont geen veranderingen.

Mijn voorloopig onderzoek heeft zich ook uitgestrekt over de methoden, volgens welke andere onderzoekers, met namen Waterman en Mironescu, getracht hebben hun doel te bereiken.

Waterman (28) ging als volgt te werk: Hij trachtte de ongewenschte bloedsdrukverhooging uit te schakelen door gelijktijdige toediening van amylnitriet. Om te voorkomen, dat het amylnitriet langs chemischen weg de adrenaline onwerkzaam zou maken, wat bij gelijktijdige intraveneuse inspuiting allicht zou kunnen geschieden, spoot hij de adrenaline in de vena en het amylnitriet in de trachea. Ik heb dit nagedaan: Bij een konijn, aan hetwelk te voren aethylas urethani (600 mgr. pro KG. dier) subcutaan was toegediend, werd, terwijl de narcose onderhouden

werd door zeer weinig aether, eene bloedige bloedsdrukbepaling gedaan in de rechter a. carotis. Gelijktijdig werd nu in een oorvene 0,1 cM³ adrenaline $\frac{1}{1000}$ en in de trachea 6 druppels amylnitriet gespoten. De bloedsdruk bleef hierbij inderdaad binnen de physiologische grenzen.

Toch heb ik tegen deze methode eenige bezwaren: het is namelijk niet uitgesloten, dat het amylnitriet, ook, als het in de trachea gebracht is, de adrenaline aantast, evenals het dit in vitro doet. Trouwens Waterman (28) geeft dit toe, waar hij op pag. 59 van zijn proefschrift zegt: „Dit gevaar is natuurlijk niet groot, wanneer men de eene stof per tracheam inspuit en de andere in een oorvene, maar het bestaat toch altijd.” En op pag. 63 zegt hij over deze gecombineerde injectie's: „En het moet al dadelijk opgemerkt worden, dat deze wijze van doen zeer deletair op de dieren werkt. Het is merkwaardig, hoe slecht de dieren het verdragen.” Dit „slecht verdragen” gaat zoover, dat van Waterman's 4 proefdieren één na de 1^e, één na de 2^e, één na de 4^e en één na de 6^e injectie stierf. Op dezelfde pagina vind ik verder: „Contrôle-proef met amylnitriet alleen leerde, dat dit wel verdragen wordt.” Mij dunkt, dat hieruit allerm minst blijkt, dat het amylnitriet de adrenaline onaangetast zou laten en het komt mij voor, dat met het gebruik daarvan een element is ingeschakeld, dat eerst nog nader behoorde onderzocht te worden. Al toonde de bloedsdrukmeting in een enkel geval, dat de bloedsdruk constant was, dan is daarmee nog geen waarborg gegeven, dat dit ook

bij volgende inspuitingen evenzoo was, de weinig nauwkeurige toedieningsvorm van het amylnitriet in druppels in aanmerking genomen.

Mironescu (19) gebruikte als bloedsdrukverlagend middel hydrochloras euphthalmini. Hij injecteerde het òf tegelijk met de adrenaline òf dadelijk er na, en verkreeg in beide gevallen een sterke stijging van den bloedsdruk, gevolgd door een aanzienlijke daling onder den norm. Bij 2 konijnen, aldus behandeld, vond hij na 5 gecombineerde injecties duidelijk zichtbare arterieveranderingen, terwijl bij twee contrôlekonijnen, die alleen met adrenaline en 2 andere, die alleen met euphthalmine behandeld werden, de vaten normaal bleken te zijn. Hij besluit daaruit, dat niet de hoge bloedsdruk oorzaak is van de vaatveranderingen, maar de plotselinge drukwisselingen, zonder daarbij evenwel den toxischen invloed van de adrenaline uit te sluiten.

Ik heb getracht, of ik door injectie van hydrochloras euphthalmini de door adrenaline veroorzaakte bloedsdrukverhooging kon te niet doen en heb daartoe bij eenige konijnen deze stof in de door Mironescu aangegeven dosis onder contrôle van een bloedige bloedsdrukbepaling ingespoten. De injectie werd gevolgd door een aanmerkelijke bloedsdrukverlaging, maar had in de drie gevallen, dat ik het deed, onmiddellijk den dood tengevolge, reden waarom ik deze methode prijs gaf en gezocht heb naar een nieuwe wijze van experimenteren, die ik in het volgende hoofdstuk zal beschrijven.

METHODIEK.

De methode, die ik gevolgd heb om tot de beantwoording van het vraagstuk te komen, bestaat in het langzaam inspuiten van een sterk verdunde adrenaline-oplossing, zóó langzaam, dat de bloedsdruk nimmer meer dan enkele m.M. kwik steeg en dus steeds binnen de physiologische grenzen bleef.

Ik ging als volgt te werk: Bij een gezond, volwassen konijn werd onder urethaan-narcose (600 mgr. pro kilogr. dier), ondersteund door een weinig aetherdamp, een tracheotomie verricht om de narcose op gemakkelijk te regelen wijze, met zoo weinig mogelijk aether, te kunnen onderhouden. Vervolgens werd voor de bloedsdrukbepaling een a. carotis blootgelegd, en evenzoo aan de andere zijde van den hals de vena jugularis externa, ten einde de stompe vena-canule op te nemen, welke voor de inspuiting moest dienen. Deze canule stond door middel van een caoutchouc buisje in verbinding met een buret, welke de adrenaline-oplossing bevatte. De concentratie van deze oplossing bedroeg 1 op 200.000 of $\frac{1}{200}$ mgr. adrenaline pro cm^3 . Op het buisje was een schroefklemmetje aangebracht, dat mij in staat stelde de stroomsnelheid naar willekeur te regelen.

De bloedsdrukcurve (zie figuur 1) leert nu het volgende: Bij signaal 1 begint de instrooming van de verdunde adrenalineoplossing met eene door een chronometer gecontroleerde snelheid van bijna $\frac{1}{2}$ cM³ in de minuut. Bij signaal 2 wordt de snelheid vergroot tot 1 cM³ en bij signaal 3 tot 2 cM³ in de minuut. De bloedsdrukcurve vertoont nergens een top; het blijkt wel, dat de druk iets gestegen is, maar zij blijft beslist binnen de physiologische grenzen. Het konijn houdt zich onder de inspuiting volmaakt rustig; er is zeer weinig aether noodig om het dier in narcose te houden. Bij signaal 4 wordt de injectie gestaakt, hetgeen volgens de curve op den voet gevolgd wordt door een geringe daling van den bloedsdruk. Nadat deze gedurende eenige minuten constant gebleven is, wordt ter controle van de deugdelijkheid en van het proefdier en van de adrenaline in de vena jugularis externa 0,2 cM³ adrenaline $\frac{1}{1000}$ gespoten; bijna onmiddellijk daarna schrijft de manometer een klassieke adrenaline-curve. Eenige oogenblikken, nadat de bloedsdruk weer tot den norm is teruggekeerd, succombeert het konijn.

Een herhaling van de proef heeft hetzelfde resultaat opgeleverd. Het blijkt dus, dat ik in deze wijze van toediening van adrenaline in een verdunning van 1 op 200.000 met een instroomingssnelheid van 2 cM³ per minuut, een methode gevonden heb, welke in staat stelt bij een konijn groote hoeveelheden adrenaline in de bloedbaan te brengen, zonder daarbij een bloedsdrukverhooging te veroorzaken, die ook maar eenigermate onphysiologisch mag heeten.

Om deze methode echter dienstbaar te maken aan mijn onderzoek, moesten de inspuitingen zoo dikwijls mogelijk herhaald kunnen worden. Ik was daarbij aangewezen op de randvene in de ooren, en het dient gezegd, dat het herhaaldelijk inbrengen van een behoorlijk wijde naald in een oorvene, maar vooral de fixatie ervan mij in den beginne veel moeite heeft gekost; ten slotte heb ik dezen weg gevolgd: Het konijn wordt zóó in een eng kistje geplaatst, dat alleen de kop door een halfcirkelvormig gat in het schuifdeksel erboven uitsteekt. Het oor wordt vervolgens geschoren en met een watje met aether gewreven, waardoor na eenige oogenblikken de vena goed opzwellt. Hierin bracht ik nu, zooveel mogelijk aan de periferie blijvende, een zeer scherpe naald, welke door een caoutchoucslangetje aan de met adrenaline-oplossing gevulde buret verbonden was. Om de naald op haar plaats te houden en een beschadiging van de vena te voorkomen, bezigde ik een klein, doch krachtig knijpend pincetje, dat ik op de volgende wijze voor mijn doel geschikt heb gemaakt: Ik verbreedde het eene been door aan den binnenkant een



langwerpig koperen plaatje te soldeeren; tegen het andere been bevestigde ik een met de concave zijde binnenwaarts gericht, gootvormig strookje koper, dat bestemd was om tot bed van de naald te dienen. (Zie nevenstaande afbeelding). Tusschen de aldus gewapende beenen van het pincetje konden het gedeelte van het oor,

waarin de naald gestoken was, en de naald zelve, geklemd worden, zoodat een verschuiving er van buitengesloten was. Hoe goed het toestelletje voldeed, bleek wel hieruit, dat de vloeistof gelijkmatig bleef instroomen, ook wanneer het dier de ooren bewoog of zelfs den kop krachtig schudde.

Zooals ik reeds heb opgemerkt, werd op de stroomsnelheid van de adrenaline-oplossing voortdurend acht geslagen en met behulp van een schroefklemmetje en het op-eenzelfde-peil-houden van de vloeistof in de buret nauwkeurig geregeld. Ik heb geen behoefte gevoeld aan bijzondere inrichtingen om de stroomsnelheid te regelen. Er zijn weliswaar voor dit doel eenige toestellen bedacht, o.a. door Straub (25), Bock (2) en door Rohde (22), maar deze zijn zeer ingewikkeld en waren voor mijn doel overbodig.

Alvorens nader op mijn proeven in te gaan, komt het mij gewenscht voor bij voorbaat reeds een antwoord te geven op de voor de hand liggende vragen, of de door mij gevolgde methode van langzame instrooming van adrenaline-oplossing in het vaatstelsel werkelijk bij machte is het adrenaline-gehalte van het bloed van het proefdier merkbaar te verhoogen, en of de ingespoten adrenaline lang genoeg in onveranderden vorm in het bloed verwijlt om op den vaatwand te kunnen inwerken. Adrenaline toch is een zeer labiel lichaam, dat door oxydatie gevaar loopt zijn werkzaamheid snel te verliezen. Ten einde deze vraag te beantwoorden, heb ik naar een geschikt middel gezocht, dat mij in staat zou stellen het adrenaline-gehalte van het bloed mijner proefdieren vóór, gedurende en na de inspuiting te schatten.

De chemische reacties op adrenaline waren voor mijn doel niet geschikt: zij zijn daartoe te ongevoelig. Het normale adrenaline-gehalte van het bloed is te gering, dan dat het daarin met middelen als ijzerchloride (Vulpian (27)), sublimaat (Comessatti (6)) en andere niet te sterk oxydeerende metaalzouten (zilvernitraat, kopersulfaat of platinachloride) of door natriumbijodaat (Fränkel en Allers (11)), of calciumpermanganaat (Zanfragnini (29)), zou kunnen aangetoond worden. Met deze reagentia herkent men de adrenaline slechts in oplossingen, niet zwakker dan 1 op 400,000, terwijl het normale gehalte van het bloed minstens 10 maal geringer is. Ik moest derhalve mijn heil zoeken bij de zoogenaamde biologische methoden, die weliswaar ingewikkelder, doch ook veel fijner zijn.

Ehrmann's (7) methode, welke berust op de pupilverwijdende werking van de adrenaline, zou volgens den ontdekker de aanwezigheid der stof nog in een verdunning van 1 op 10 miljoen kunnen verraden, maar het is mij nimmer gelukt met behulp van den bulbus oculi van den kikvorsch dit resultaat te bereiken. Aangezien deze methode zich bovendien minder goed leent tot registratie, heb ik er mij niet van bediend.

De gevoeligheid van Meyer's (18) methode zou volgens den auteur tienmaal zoo groot zijn. Deze onderzoeker gebruikt, zooals men weet, uit arteria subclavia of carotis van het rund gesneden strookjes, welker onder invloed van de adrenaline optredende verkorting gemakkelijk door een schrijfhefboompje geregistreerd kan worden. Ongelukkigerwijze bleek ook deze methode voor mijn doel ongeschikt, omdat

de arteriestrookjes volgens de onderzoeken van Schlayer (24) alleen voor de bepaling van adrenaline in gelijksoortig bloed vertrouwen verdienen.

De toepassing van het middel van Fränkel (10), n.l. strookjes uterusweefsel van het konijn, stuitte eveneens op een groot bezwaar, n.l. dat het praepraat niet altijd in gelijken zin reageert, zooals door Falta en Fleming (9) is opgemerkt, die in plaats van de verwachte versterking van de peristaltiek in vele gevallen remming konden waarnemen. Daar de methode bovendien vrij kostbaar en men in de keuze van het dier — alleen volwassen, niet drachtige konijnen zijn bruikbaar — beperkt is, heb ik ook haar moeten prijs geven.

Ten slotte heb ik mijn toevlucht genomen tot de methode van Lăwen-Trendelenburg, welke eenvoudigheid aan gevoeligheid paart en gebleken is goed tot het beoogde doel te voeren. De techniek van de door Lăwen (15) 't eerst aangegeven en door Trendelenburg (26) verder uitgewerkte methode is als volgt:

Bij een kikvorsch, waarvan het ruggemerg vernield is, wordt een lap uit de voorste buikwand naar onder omgeslagen en de daarin loopende vena abdominalis dadelijk onderbonden om te beletten, dat de vaatwanden samenvallen, wat later het inbrengen van een uitstroomingscanule zeer zou bemoeilijken. Hierna wordt de kleine vena, die het bloed van de blaas naar de vena abdominalis afvoert, onderbonden, de blaas met het rectum afgesnoerd en geëxtirpeerd. De beide venae renales advehentes worden vrijgepraepareerd en onderbonden, waarna men alle ingewanden

uit den buik kan verwijderen. Men drage hierbij zorg de aorta in situ te laten en niet te beschadigen. Hierin wordt nu voorzichtig een met Ringer's vloeistof gevulde glazen canule gebracht, die men doorschuift tot aan de plaats, waar de aorta zich splitst in de aa. iliacae. De laatste acte en gewoonlijk de moeilijkste is het inbrengen van een afvoerbuisje in de vena abdominalis. Nu kan de aorta-canule door middel van een caoutchouc slangetje verbonden worden aan een flesch van Mariotte, waaruit vloeistof van Ringer onder geringen druk in de aorta vloeit en, wanneer het praeparaat in orde is, uit de uitstroomingscanule druppelt.

In den beginne is het daarbij gewoonlijk noodig enkele bloedstolseltjes, die allicht het systeem zouden kunnen verstoppen, met behulp van een varkenshaar te verwijderen. Door middel van een electromagnetische druppelteller kan men het aantal druppels op het kymographion opschrijven. De opstelling van het geheel is zeer eenvoudig: hoofdzaak erbij is een goede fixatie van het kikvorschpraeparaat met de canules, zoodat deze bij de inspuiting van de adrenaline-oplossing, welke met behulp van een Pravaz' spuitje vlak boven de aorta-canule geschiedt, niet van hun plaats en daarbij geknikt raken. Ik schoof de injectie-naald zoo ver mogelijk in deze canule om de „doode” ruimte tusschen de naald en de aorta zoo klein mogelijk te maken.

Eigenaardig is het, dat de gevoeligheid van het praeparaat, die zich uit in de wijziging van het aantal druppels na injectie van een adrenaline-oplossing,

onder het doorstroomen met physiologische zout-oplossing, sterk toeneemt. Gewoonlijk heeft het praeparaat den derden dag zijn hoogsten graad van gevoeligheid bereikt. Ik gebruikte het steeds eerst dan, wanneer het, zooals Trendelenburg voorschrijft, 2 tot 3 uur met Ringer's vloeistof doorstroomd was en de vloeistofstroom constant bleek te zijn.

De gevoeligheid is zeer groot: injectie van 1 cM^3 van een adrenaline-oplossing 1 op 50 miljoen bracht steeds een duidelijke vermindering van het aantal druppels teweege, vaak was zelfs een oplossing van 1 op 100 miljoen duidelijk aantoonbaar.

Onmiddellijk na elke injectie treedt een vermeerdering van het aantal druppels op, die slechts zeer kort duurt om plaats te maken voor de door de vaatvernauwende werking van de adrenaline teweegebrachte vermindering. Deze kortdurende vermeerdering treedt even sterk op na inspuiting van 1 cM^3 Ringersche vloeistof en is derhalve toe te schrijven aan de drukverhooging, die de injectie in het systeem teweegbrengt.

Ter bepaling van het adrenaline-gehalte in bloed, maakte Trendelenburg ⁽²⁶⁾ gebruik van het serum, dat hij verkreeg door het bloed spontaan te laten stollen. Hij had daarbij dan geen last van de kleine fibrinevlokjes, die bij het defibrineeren in het serum steeds achterblijven en het kikvorsch-praeparaat kunnen verstoppen. Bij de injectie nu van serum van normale dieren verkreeg hij curven, die zooveel overeenkomst vertoonden met die van waterige adrenaline-oplossingen, dat hij meende aan te mogen

nemen, dat de vasoconstrictorische werking dezer sera wel grootendeels op rekening te stellen was van het gehalte aan adrenaline. Dat hij hierin te ver is gegaan, blijkt uit de onderzoekingen van O'Connor (20).

In een onderzoek, waarin deze zich ten doel stelde een verklaring te vinden voor het feit, dat verschillende onderzoekers zoover uiteenlopende waarden vonden voor het adrenalinegehalte van het bloed niet alleen uit de bijniervene, maar ook uit andere vaten van normale konijnen b.v. de a. carotis, en waarbij hij tevens de betrouwbaarheid der meest gebruikelijke methoden heeft nagegaan, kwam hij er toe zich de vraag te stellen, of de resultaten wel aan adrenaline mochten toegeschreven worden, dan wel, of er wellicht in het normale bloedserum andere stoffen voorkomen, die de werking van adrenaline op de gladde musculatuur kunnen nabootsen. Daar nu het serum op kikvorschvaten, konijnenuteri en overlevende arteriën van zoogdieren op dezelfde wijze reageert als adrenaline, nl. tonusvermeerdering geeft, liet de vraag zich hierdoor niet beantwoorden.

O'Connor nam daarom zijn toevlucht tot de reactie op den uitgesneden darm, en nu bleek het serum, in plaats van de darmbewegingen te remmen, zooals adrenaline doet, na een kortdurende remming een verhooging van den tonus of zelfs een versterking der bewegingen te veroorzaken.

Dezelfde werking van het serum nam hij waar aan de blaas musculatuur. Nog meer steun vond O'Connor (20) in het feit, dat adrenaline in het serum gebracht, door zuurstofdoorstroming bij lichaamstempe-

ratuur vernietigd wordt, terwijl de adrenaline-achtige werking van het serum na dezen maatregel blijft bestaan. Hij onderzocht bovendien het carotisserum 1½ en 3 uur na beiderzijdsche extirpatie van de bijnieren en ook nu bleek in beide gevallen de vasoconstrictorische werking van het serum behouden.

Vanwaar komt nu deze eigenschap van het serum? Verdere onderzoekingen hebben aan het licht gebracht, dat citraatplasma geen vasoconstrictorische werking vertoont, evenmin als bloed, dat men door toevoeging van hirudin belet heeft te stollen, terwijl een ter contrôle gebezigd mengsel van serum en citraat-oplossing en van serum en hirudin dit wel doen.

Er moeten dus in het bloedserum nog andere vaatvernauwende stoffen aanwezig zijn, die waarschijnlijk bij de stolling, hetzij uit fibrinogeen, hetzij uit ontleed celmateriaal ontstaan; het is derhalve noodzakelijk zich, bij onderzoek van bloed op adrenaline, van plasma en niet van serum te bedienen.

Bij zijn onderzoek naar het adrenaline-gehalte van verschillende bloedsoorten, ging O'Connor (20) als volgt te werk: Hij ving het bloed van het proefdier op in een gelijk volumen 2 0/0 citras natricus bevatende Ringer-vloeistof. Na centrifugeering werd het citraatplasma afgezogen en met evenveel Ringer-vloeistof verdund, zoodat een 4-voudige verdunning verkregen werd. Hiervan werd 1 c.M³ in Lâwen-Trendelenburg's kikvorsch-preparaat gespoten.

Om stolling te voorkomen moet het opvangen van het bloed in de physiologische zoutoplossing met

voorzichtigheid geschieden en de aanraking van het bloed met den wand van het vat zorgvuldig worden vermeden.

Op deze wijze kon O'Connor in het bloed van perifere arteriën en venen adrenaline niet met zekerheid aantoonen, wel daarentegen in het bloed uit de bijniervene, waarin hij een gehalte vond van 1 op 1 tot 5 millioen.

Gedurende een doorlopende inspuiting van een adrenaline-oplossing 1 op 100.000 in de vena jugularis van een konijn, kon hij in het carotisplasma een adrenalinegehalte van 1 op 1 millioen, in het plasma uit darmvenen een gehalte van 1 op 5 millioen aantoonen. Dat deze resultaten mij zeer welkom waren, is duidelijk, want zij gaven veel steun aan mijn verwachting, dat het adrenaline-gehalte van het bloed mijner proefdieren gedurende de adrenaline-inspuiting verhoogd is.

Bij de proeven, die ik nam om hierin zekerheid te verkrijgen, volgde ik geheel en al het voorschrift, dat door O'Connor is aangegeven. Aan een konijn, dat voor een langzame adrenaline-inspuiting bestemd was, ontnam ik vóór de injectie uit de randvene van het rechteroor 2 c.M³ bloed, hetwelk opgevangen werd in 2 % citras natricus bevattende vloeistof van Ringer. Na centrifugeering werd het plasma afgezogen en met een gelijk deel Ringer-vloeistof vermengd. Hiervan nu spoot ik 1 c.M³ in een kikvorschpraeparaat. Dit geschiedde zeer langzaam en gelijkmatig om de op het druppeltal van invloed zijnde drukverhooging te voorkomen. Van

een vermeerdering van het aantal druppels is dan ook in de curve (zie fig. 2) niets te zien. Wel is een daarna optredende, doch snel voorbijgaande vermindering duidelijk zichtbaar, welke vermoedelijk moet worden geweten aan de meerdere viscositeit van het plasma. O'Connor overtuigde zich daarvan op de volgende wijze: Hij spoot in een systeem, dat uit een glazen buis bestond, die over een lengte van eenige cM. capillair was vernauwd, en waardoor vloeistof van Ringer stroomde, een weinig serum: het gevolg was een vermindering van het aantal druppels in aansluiting aan de inspuiting.

Bij het tweede gedeelte van mijn proef: de bepaling van het adrenalinegehalte in het bloed tijdens een langzame instrooming, ging ik aldus te werk: Nadat gedurende een half uur in de randvene van het linker oor een adrenaline-oplossing 1 op 200.000 ingestroomd was, tapte ik, terwijl de inspuiting voortduurde, uit het rechter oor 2 cM³ bloed. Ik heb dit bloed na behandeling met citras natricus en vloeistof van Ringer in hetzelfde kikvorsch-praeparaat ingespoten. Het tweede gedeelte van mijn curve (zie fig. 2) geeft de uitwerking daarvan weer, n.l. een duidelijke vermindering van het aantal druppels in de tijdseenheid.

Ik heb deze proef eenige malen bij verschillende proefdieren herhaald en steeds dezelfde uitkomsten gekregen, waaruit ik dus meen te mogen besluiten, dat mijn proefdieren tijdens de langzame injectie met verdunde adrenaline steeds doorstroomd worden door bloed van een veel hoger adrenalinegehalte dan in normalen toestand het geval is.

In eenige proeven onderzocht ik het adrenaline-gehalte van het plasma, 5 minuten nadat de injectie gestaakt was; ik kon toen in overeenstemming met de resultaten van O'Connor geen adrenaline meer aantoonen.

Mijn oorspronkelijk plan om het adrenaline-gehalte in het plasma tijdens de injectie ook quantitatief aan te toonen, heb ik na eenige mislukte pogingen laten varen. Hoe gevoelig de beschreven biologische reactie ook moge zijn, zij is voor dit doel niet geschikt. Trouwens O'Connor moet dit, al heeft hij er eenige quantitative bepalingen mede gedaan, toegeven: „Ein Uebelstand der Methode,” schrijft hij, „liegt aber darin, dasz gerade bei den sehr empfindlichen Praeparaten die Verschiedenheit des Verlaufes der Adrenalinwirkung bei der Anwendung verschiedener Konzentrationen ein sehr geringer ist, so dasz man nur Konzentrationsunterschiede von 1 : 2 oder 1 : 4 mit Sicherheit feststellen kann.”

Ten slotte lijken mij eenige punten in deze proeven nog van genoeg gewicht, om er in het bijzonder de aandacht op te vestigen:

Ten eerste moest ik om de storende werking van de viscositeit te ontgaan, met verdund plasma werken, in het onderhavige geval viermaal verdund, en ten tweede gebruikte ik daartoe veneus bloed, dat voor mijn doel minder geschikt moet heeten, omdat het met de weefsels in aanraking is geweest en dus een deel van zijn adrenaline heeft kunnen verliezen. Dat ik dit deed, vindt zijn grond in voor de hand liggende redenen van technischen aard.

Ik mag derhalve op grond van het bovenstaande aannemen, dat het arteriële bloed mijner proefdieren zeker een hoger adrenalinegehalte heeft gehad dan uit mijn curve valt af te leiden en dat dit het geval was, zoolang de inspuiting van de adrenaline-oplossing duurde.

De hierboven beschreven methode heb ik op 8 konijnen toegepast. Ik heb getracht de inspuitingen zoo dikwijls mogelijk te herhalen; bij het eene konijn gelukte mij dit beter dan bij het andere, hetgeen gedeeltelijk lag aan omstandigheden, die ik niet beheerschen kon; bij sommige proefdieren toch trad na een paar injectie's in de vena een uitgebreide thrombose op, die het oor van het dier voor verdere inspuiting ongeschikt maakte. Om aan dit bezwaar, dat zich bij elk konijn in meerdere of mindere mate doet gevoelen, te ontkomen, heb ik konijnen gekozen met groote ooren en een sterk ontwikkelde, weinig vertakte randvena. Natuurlijk speelt de oefening een groote rol en het is voor een groot deel zeker daaraan toe te schrijven, dat ik de laatste konijnen van de reeks 9 en 10 maal kon inspuiten.

Als instroomingssnelheid koos ik niet 2 cm^3 per minuut, waartoe mijn bloedige bloedsdrukbepaling mij het recht gaf, maar zekerheidshalve 1 cm^3 per minuut, om geen gevaar te loopen, dat bij een onverwachte vermeerdering van stroomsnelheid de bloedsdruk boven de physiologische grens zou stijgen.

Bij het eerste proefdier (A VIII) liet ik de eerste injectie slechts korten tijd duren, n.l. niet meer dan 45 minuten; in dien tijd stroomde in de vena 40 cM³ adrenaline-oplossing van een sterkte van 1 op 200.000, dat is dezelfde hoeveelheid adrenaline, die voorkomt in 0.2 cM³ van de 1/1000 oplossing en derhalve het dubbele van de hoeveelheid, die door Josué om den anderen dag is toegediend. Al spoedig echter zag ik in, dat het nergens toe diende de inspuiting zoo spoedig te beëindigen; immers de proefdieren bleken haar goed te verdragen: van symptomen, zooals die optreden na injectie van 0.1 cM³ adrenaline 1/1000, was geen spoor te zien. Zoo ben ik er toe gekomen de injectie gemiddeld 6 à 7 uur te laten duren, waardoor ik in de gelegenheid was ongeveer 400 cM³ van de verdunde adrenaline te laten instroomen, dat is de hoeveelheid, die Josué in 20 injectie's in de bloedbaan bracht.

Het aantal inspuitingen bij eenzelfde dier dat ik kon bereiken, varieert van 6 tot 11, de kleinste hoeveelheid, die instroomde, was, bij konijn A VIII, 506,5 cM³, de grootste, bij konijn A XVI, 4003 cM³, overeenkomende respectievelijk met 2,5 en 20 m.gr. adrenaline en dus met 25 en 200 injectie's volgens Josué. Wegens optredende thrombose heb ik geen kans gezien het aantal inspuitingen in de oorvenen te vermeerderen. Om de dieren nog meer adrenaline toe te voeren, heb ik mij van de venae jugulares bediend. Een enkele maal heb ik nog getracht ook de venae femorales voor dit doel te gebruiken; doch deze poging is mij wegens te geringe wijidte dezer aderen niet gelukt.

Zooals uit de verslagen der proeven, die ik hierachter heb afgedrukt, blijkt, is de hoeveelheid adrenaline, die op deze wijze in de bloedbaan der proefdieren gebracht werd, zeer groot:

Konijn A VIII heeft gehad 506,5 cM³, overeenkomende met 2,5 mgr. adrenaline = 25 injectie's v. Josué.

Konijn A IX heeft gehad 2617 cM³, overeenkomende met 13 mgr. adrenaline = 130 injectie's v. Josué.

Konijn A X heeft gehad 3652 cM³, overeenkomende met 18,2 mgr. adrenaline = 182 injectie's v. Josué.

Konijn A XI heeft gehad 1493 cM³, overeenkomende met 7,4 mgr. adrenaline = 74 injectie's v. Josué.

Konijn A XII heeft gehad 1665 cM³, overeenkomende met 8,3 mgr. adrenaline = 83 injectie's v. Josué.

Konijn A XIV heeft gehad 3043 cM³, overeenkomende met 15,2 mgr. adrenaline = 152 injectie's v. Josué.

Konijn A XV heeft gehad 3853 cM³, overeenkomende met 19,2 mgr. adrenaline = 192 injectie's v. Josué.

Konijn A XVI heeft gehad 4000 cM³, overeenkomende met 20 mgr. adrenaline = 200 injectie's v. Josué.

Dit zijn hoeveelheden, die te denken geven, als men in aanmerking neemt, dat bij de 'proeven van Josué en anderen reeds na 6 tot 10 injectie's macroscopisch waarneembare vaatveranderingen optraden.

Zooals ik reeds gezegd heb, verdroegen de proefdieren deze langzame instroomingen zeer goed: wel werden zij, zooals uit de verslagen der proeven te zien is, alle op den duur magerder, maar van krampen of dyspnoe was geen spoor te ontdekken: Bij de 4 konijnen, die spontaan stierven (de andere

4 werden, toen zij door algeheele thrombose hunner oorvenen voor verdere injectie's ongeschikt geworden waren, gedood), trad geen enkel van de klinische verschijnselen op, zooals die bekend zijn uit de proeven van Josué: twee stierven onder teekenen van een heftige enteritis, de andere twee aan een acute pneumonie.

Op één verschijnsel wil ik nog wijzen: de konijnen loosden tijdens de instrooming glucosehoudende urine, wat ik, om zeker te zijn dat de reduceerende stof inderdaad glucose was, behalve met de gebruikelijke glucose-reacties, ook aantoonde met phenyl-hydrazine. Ik vond hoeveelheden, die tusschen 0,05 % en 0,2 % schommelden. Het behoeft geen betoog, dat mij het optreden dezer glycosurie tijdens de injectie zeer welkom was. Het verschijnsel pleit er sterk voor, dat de adrenaline in voldoende concentratie in het bloed aanwezig was om toxisch te kunnen werken.

RESULTATEN.

De vermelding van de resultaten kan kort zijn: Bij geen enkel der acht konijnen heb ik eenige afwijking noch in de vaten, noch in het hart gevonden. Ik heb het vaatstelsel nauwkeurig onderzocht, niet alleen het hart en de aorta, maar ook de a. pulmonalis, de carotiden en de grotere hersenarteriën, de aa. renales, femorales, en de slagaderen van het mesenterium, kortom alle arteriën, die voor het bloote oog toegankelijk zijn. Ik heb ze met veel zorg blootgelegd, zoo ver mogelijk naar de periferie toe opengeknipt en van binnen bezichtigd en, waar slechts geringe twijfel rees, heb ik het verdachte plekje ook microscopisch onderzocht, maar, ik herhaal het, nergens heb ik pathologische veranderingen gevonden.

Hoe het toeval steeds tracht ons parten te spelen, bewijst konijn A XIII. Dit dier stierf, vóórdat ik met de inspuitingen een begin had gemaakt, aan enteritis, en bij de sectie bleek, dat in de arcus aortae zich twee verdikte plekken bevonden, één ter grootte van ongeveer 4 vierkante mM., in het lumen uitstekende, en één bijna tweemaal zoo groot, in den vorm

van een uitholling. Het microscopisch onderzoek hiervan leerde het volgende :

Necrotische plekken in de media, de elastische vezels zijn daar gestrekt. De haarden zijn omgeven door pyknotische kernen. Op één plaats heb ik groote cellen met donkere kern gevonden, zooals Waterman (28) ze beschrijft, echter alleen in de media. De intima is normaal.

Had dit dier eenige inspuitingen gehad, dan zou ik mij minder beslist over de onschadelijkheid van de adrenaline-inspuitingen hebben kunnen uitspreken. Het geval leert, hoe voorzichtig men met het trekken van conclusie's moet zijn, wanneer men slechts over enkele positieve resultaten te beschikken heeft.

Het spontane atheroom is volgens vele onderzoekers bij konijnen niet zeldzaam. Parisot (21) schrijft : „D'après des recherches faites chez les animaux domestiques et sauvages, on peut conclure que l'athérome se rencontre assez fréquemment. Les altérations vasculaires peuvent être notées souvent, surtout chez des herbivores, en particulier chez le lapin, le lièvre (de 7 à 30 pour 100). Les lésions observées sont, macroscopiquement, comparables à celles qu'on constate chez l'homme ; elles sont, microscopiquement, comparables aussi à celles de l'athérome obtenu expérimentalement par injections de diverses substances.”

Veel verder gaan Levin en Larkin (17) in een artikel over de mechanische theorie van de arteriosclerose, waarvan mij slechts een referaat ten dienste stond : „Et, d'abord il importe de noter que le lapin ne se prête guère à l'étude expérimentale

de l'arteriosclérose, les lésions artérielles spontanées étant assez fréquentes chez cet animal: c'est ainsi que, sur 240 lapins, M.M. Levin et Larkin en ont trouvé 13 0/0 chez lesquels il existait des altérations aortiques perceptibles à la simple inspection macroscopique et 39 0/0 chez lesquels il y avait également des lésions artérielles spontanées, mais trop peu avancées encore pour pouvoir être décélées sans examen microscopique; en d'autres termes, 52 0/0 des lapins en apparence normaux avaient en réalité des artères malades; or c'est là, à peu de choses près, la proportion que l'on trouve aussi parmi les animaux soumis à des injections d'adrénaline."

In het reeds genoemde artikel van Saltykow (23) vind ik over het spontaan atheroom bij konijnen: „Bennecke fand unter 400 Kaninchen nur 12 mal Gefäßveränderungen, was 3 0/0 ausmacht. O. Loeb sah unter 280 Kaninchen kein einziges mal spontane Arterienerkrankung."

De meeningen van de verschillende onderzoekers loopen hierover dus nog al uiteen.

Al geloof ik, dat Levin en Larkin veel te ver gaan in hunne beweringen over de frequentie van de spontane arteriosclerose bij konijnen, zoo meen ik toch, dat deze genoeg voorkomt om tot voorzichtigheid te manen bij de waardeering van resultaten van proeven, die gericht zijn op vaatveranderingen na injectie van stoffen als adrenaline. Het is een waarschuwing voor onderzoekers, die aan een positief resultaat bij één enkel konijn uit een kleine reeks proefdieren voldoende waarde toekennen om er hun conclusie op te bouwen.

GEVOLGTREKKINGEN.

De negatieve uitkomst mijner proefnemingen pleit tegen een chemisch-toxische werking van de adrenaline als oorzaak van het experimenteele adrenaline-atheroom. Wanneer men slechts zorg draagt het mechanische element buiten te sluiten, — en dit is mij volkomen gelukt —, dan is adrenaline, zelfs in betrekkelijk groote hoeveelheden, niet bij machte pathologisch-anatomische veranderingen in de vaten te voorschijn te roepen. De doses overtroffen die van Josué verre. Terwijl deze telkens $\pm \frac{1}{10}$ mgr. (3 druppels) heeft ingespoten, en deze dosis hoogstens 20 maal heeft herhaald, zoodat de totale hoeveelheid niet meer dan 2 mgr. heeft bedragen, hebben mijne proefdieren bij elke inspuiting 0,1 tot 2,2 mgr. ontvangen en in het geheel 2,5 tot 20 mgr. Aan tijd om haar werking te kunnen ontvouwen en mogelijke afwijkingen tot ontwikkeling te doen komen, heeft het niet ontbroken; immers de proeven strekken zich uit over een tijdsbestek van 12 tot 56 dagen. Het is bekend, dat het experimenteele adrenaline-atheroom reeds na ± 10 dagen kan optreden.

Men werpe mij niet tegen, dat de door mij in het bloed teweeg gebrachte concentratie niet sterk

genoeg geweest is om eenige toxische werking te kunnen ontvouwen. De glycosurie, die de proefdieren zonder uitzondering tijdens de inspuitingen en direct er na vertoond hebben, bewijst, dat de stof in die verdunning haar werkzaamheid behouden heeft. Die concentratie was trouwens lang niet onbeduidend. Zij overtrof het normale gehalte naar schatting met ongeveer 50 procent. Volgens de nieuwste onderzoeken van Leo Adler (1) schommelt het normale adrenalinegehalte van het konijnenbloed tusschen 1 op 7 miljoen en 1 op 12 miljoen. Neemt men als gemiddelde 1 op 10 miljoen, dan bevat het bloed pro $\text{cm}^3 \frac{1}{10000}$ mgr. adrenaline. Ik gebruikte een oplossing van 1 : 200.000 en liet hiervan 1 cm^3 , waarin $\frac{1}{200}$ mgr. adrenaline, per minuut binnenstroomen. Deze hoeveelheid verdeelde zich onmiddellijk over ongeveer 100 cm^3 bloed, zoodat zeker elke minuut de concentratie gedurende eenige oogenblikken op $\frac{1}{10000}$ mgr. + $\frac{1}{20000}$ mgr. of $\frac{1,5}{10000}$ mgr. pro cm^3 gebracht is geworden. Josué bracht wel is waar op eenmaal meer adrenaline in het vaatstelsel nl. $\frac{1}{10}$ mgr., dat, verdeeld over 100 cm^3 bloed, een hoeveelheid uitmaakt van $\frac{1}{1000}$ mgr. per cm^3 en derhalve zes maal meer dan ik — maar, zooals door O'Connor (20) is aangetoond, het is uit het bloed zeer spoedig verdwenen, althans hij kon na 3 minuten geen adrenaline meer terugvinden. In mijn gevallen daarentegen werd het bloed doorlopend op een verhoogd adrenalinegehalte gehouden, hetgeen door het op pag. 28 vermelde onderzoek is aangetoond.

Het aantal mijner proefdieren mag weliswaar niet zeer groot, maar evenmin te klein genoemd worden.

Dat andere onderzoekers zich wel met een kleiner aantal tevreden gesteld hebben, mag door mij natuurlijk niet tot verontschuldiging aangevoerd worden en, wanneer ik ook maar in een enkel geval een geringe afwijking in het vaatstelsel aangetroffen had, dan zou ik niet verzuimd hebben een grooter aantal dieren op te offeren en naar middelen omgezien hebben om de proef bij een en hetzelfde dier over een langer tijdsverloop voort te zetten. Maar, zooals ik reeds heb medegedeeld, de resultaten waren steeds negatief en dit heeft mij ten slotte doen besluiten van verdere tijdroovende proefnemingen af te zien.

Moet ik dus op grond van mijne proefnemingen de chemisch-toxische theorie afwijzen, dan blijft mij nog de vraag te beantwoorden, hoe dan wel het experimenteele adrenaline-atheroom moet worden verklaard. De proeven van Klotz en Harvey geven de richting aan, waarin men die verklaring moet zoeken:

Klotz (14) gelukte het vaatveranderingen bij konijnen op te wekken door de dieren dagelijks eenige minuten aan de achterpooten op te hangen. Harvey (14) verkreeg hetzelfde resultaat door dagelijks herhaalde, kortdurende compressie van de buikaorta. In beide gevallen moet de bloedsdrukverhooging als het werkzame agens beschouwd worden en, dat die bloedsdrukverhooging van beteekenis is, bewijzen de volgende door mij verrichte metingen. Een konijn heeft in de carotis, die in een huidkoker buiten den hals is gebracht, in horizontale houding een bloedsdruk van achtereenvolgens 178, 176, 178, 178, 179 cM., gemiddeld 178 cM. water. Het op een plank gebonden dier,

wordt vervolgens in vertikale houding met den kop naar beneden geplaatst. De bloedsdruk bedraagt thans 198, 200, 200, 199, 199, 200 cM., gemiddeld 199 cM. water. Hetzelfde dier heeft vóór dichtdrukking van de buikaorta een bloedsdruk van 179, 179, 178, 178, 176 cM., gemiddeld 178 cM. water; gedurende de afsluiting van de buikaorta is de bloedsdruk 216, 212, 212, 214, 216 cM. of gemiddeld 214 cM. water, aldus een bloedsdrukverhooging van 20 %.

Vóór de mechanische theorie pleit ook het feit, dat de vaatveranderingen, die Josué verkregen heeft, zich tot de grootere arteriën, hoofdzakelijk de aorta, bepalen. Voor dit feit, dat ook door anderen en door mij bij mijn voorbereidende proeven is waargenomen, is slechts één redelijke verklaring te vinden, en wel deze: onder invloed van adrenaline vernauwen zich hoofdzakelijk de kleine vaten, ten gevolge waarvan de weerstand voor den bloedsstroom in de periferie in buitengewoon sterke mate toeneemt. Deze drukverhooging komt voornamelijk ten laste van de groote arteriën en bovenal van de aorta, die door haar relatief zwakke spierrok minder weerstand kunnen bieden en uitgerekt zullen worden, en dus op de zwakste plaatsen groot gevaar voor weefselverandering zullen loopen.

Ook de voorstanders van de chemisch-toxische theorie hebben het bezwaar van de bijzondere lokalisatie van het experimenteele atheroom gevoeld. Zoo schrijft Erb Jr. (8): „Wir werden einstweilen zu der Annahme gedrängt, dass die Arteriën-erkrankung hervorgerufen wird durch eine direkte Giftwirkung auf die glatten Muskelzellen der Gefässwand. Ohne Zweifel weist

die histologische Analyse, wie oben gezeigt wurde, am entschiedensten auf diese Deutung hin, die aber keineswegs einer befriedigenden Erklärung der Tatsachen gleichkommt. Denn rätselhaft bleibt, dass nur die grössten Arteriën von der Erkrankung ergriffen werden, die Organarteriën aber — so weit sie bisher untersucht wurden — verschont bleiben, während doch gerade sie und die übrigen periferen Gefässe durch das Adrenalin in eine den Blutdruck so eminent steigernde Kontraktion versetzt werden!"

Mijns inziens is er aan de zaak niets „rätselhaftes." Integendeel, zij laat zich op mechanische gronden zeer goed verklaren. Daarom hebben de proeven van Josué en zijn navolgers geenerlei betekenis voor de verklaring van het spontane atheroom. Het zijn ruwe proeven, die in geen deelen den natuurlijken gang van zaken, die het ontstaan van het spontane atheroom in de hand werken, nabootsen, maar die het vaatstelsel aan een onnatuurlijk sterke krachtproef onderwerpen, waartegen het eenvoudig niet bestand is. De op zulk een wijze verkregen resultaten bezitten voor de verklaring van het spontane atheroom geen waarde. Ik heb daarentegen een natuurlijke hyperfunctie van de bijnieren zoo goed mogelijk nagebootst, daarbij elken ruw-ingrijpenden maatregel vermijdende, en meen op grond van deze proeven de gevolgtrekking te mogen maken, dat aan hyperadrenalinaemie geen rol of althans geen rol van betekenis in de ontwikkeling van het atheroom mag worden toegekend.

VERSLAGEN DER PROEVEN.

KONIJN A I.

12 Maart 1912. Bloedsdruk, gemeten door palpatie van de in een huidkoker genaaide a. carotis, 184 cM. water.

1^e injectie van 0,1 cM³ adrenaline $\frac{1}{1000}$ in oorvene. Pols is gedurende eenigen tijd zeer hard, de pulsatie niet te voelen. Bloedsdruk daalt weer spoedig tot 190 cM. water.

14 Maart 1912. 2^e injectie van 0,1 cM³ adrenaline $\frac{1}{1000}$. Bloedsdruk vóór de injectie 185 cM. water. Direct na de injectie is de pols zeer langzaam, het vat zeer hard. Bloedsdruk 275 cM. water; daalt langzamerhand tot 170 cM. water. Konijn vertoont na de injectie nog geruimen tijd een frequente ademhaling.

16 Maart 1912. 3^e injectie van 0,1 cM³ adrenaline $\frac{1}{1000}$. Bloedsdruk vóór de injectie 184 cM., stijgt na de injectie tot 278 cM. water. Konijn gedraagt zich normaal.

18 Maart 1912. 4^e injectie van 0,1 cM³ adrenaline $\frac{1}{1000}$. Bloedsdruk vóór de injectie 190 cM., stijgt tot over 300 cM. water. Na afloop zeer frequente ademhaling.

20 Maart 1912. 5^e injectie van 0,1 cM³ adrenaline ¹/₁₀₀₀.

22 " " 6^e "

25 " " 7^e "

27 " " 8^e "

29 " " 9^e "

1 April " 10^e "

3 " " 11^e "

9 " " 12^e "

11 " " 13^e "

13 " " 14^e "

15 " " 15^e "

17 " " 16^e "

19 " " 17^e "

22 " " 18^e "

24 " " De 19^e injectie mislukt door thrombose in alle oorvenen.

25 April 1912. Het konijn wordt gedood.

Sectieverslag.

Gewicht 2250 gram.

In de hartspier bevindt zich een hard plekje aan de punt. Bij microscopisch onderzoek niets verdachts gevonden.

Endocardium glad en glanzend.

Aorta vertoont arteriosclerotische haarden:

1° in de arcus aortae.

2° op de hoogte van Interc. VIII—X.

Arteria renalis dextra is normaal.

Arteria renalis sinistra vertoont arterioscler. haard.

Arteriae femorales, carotides, mesenteriales vertoonen geen afwijkingen.

KONIJN A II.

12 Maart 1912. Injectie van $0,1 \text{ cM}^3$ adrenaline $\frac{1}{1000}$.

Na de injectie is het konijn zeer dyspnoïsch, pols is zeer klein en frequent.

13 Maart 1912. Konijn wordt dood in zijn hok gevonden.

Sectieverslag.

Gewicht 2100 gram.

Hart slap, alle holten gevuld met stolsels. Endocard glad en glanzend.

Aorta, aa. femorales, carotides, mesenteriales normaal.

Beide pulmones geïnfilteerd. Microscopisch onderzoek: roode hepatitisatie.

KONIJN A III.

25 Maart 1912. 1^e injectie van $0,1 \text{ cM}^3$ adrenaline $\frac{1}{1000}$.

27 „ „ 2^e „

29 „ „ 3^e „

1 April „ 4^e „

Het konijn sterft na de 4^e injectie onder verschijnselen van longoedeem en krampen.

Sectieverslag.

Gewicht 2600 gram.

Hart en vaatstelsel zijn normaal.

Beiderzijdsch longoedeem.

KONIJN A IV.

13 April 1912. 1^e injectie van 0,1 cM³ adrenaline $\frac{1}{1000}$.

15 „ „ 2^e „

17 „ „ 3^e „

19 „ „ 4^e „

22 „ „ 5^e „

24 „ „ 6^e „

Het konijn krijgt ongeveer 5 minuten na de 6^e injectie krampen en sterft.

Sectieverslag.

Gewicht 2150 gram.

Longen normaal; hart: linker ventrikel hypertrofisch, sterk gecontraheerd. Endocard normaal. Aorta vertoont enkele haarden:

1^o. in de arcus,

2^o. op de hoogte van a. interc. I,

3^o. op de hoogte van a. interc. II-IV,

4^o. op de hoogte van interc. VI-VII,

5^o. op de hoogte van a. interc. VIII,

6^o. op de hoogte van a. interc. IX,

7^o. op de hoogte van linker a. renalis,

8^o. in het lumbale deel.

Aa. renales en femorales normaal.

In buikorganen en vaten van het mesenterium geen afwijkingen.

KONIJN A V.

23 Mei 1912. 1^e injectie van 0,1 cM³ adrenaline $\frac{1}{1000}$.

24 „ „ 2^e „

25 „ „ 3^e „

28 „ „ 4^e „

29 „ „ 5^e „

30 Mei 1912. 6^e injectie van 0,1 cM³ adrenaline $\frac{1}{1000}$.

31 „ „ 7^e „ „

4 Juni „ Het konijn wordt gedood.

S e c t i e v e r s l a g.

Gewicht 2900 gram.

In geen der vaten eenige afwijking te bespeuren.

Nagezien werden aorta, aa. pulmonales, aa. renales, aa. femorales, aa. mesenteriales.

Alle organen normaal bevonden.

KONIJN A VI.

22 Mei 1912. Urethaan-aether narcose; tracheotomie.

Venacanule wordt ingebracht in linker vena jugularis. Bloedsdrukbepaling in rechter a. carotis. Hierin stroomt uit een buret adrenalineoplossing $\frac{1}{200.000}$. Totaal 33 cM³. Zie verder de beschrijving van de proef op pag. 17. Na afloop der proef sterft het konijn.

S e c t i e v e r s l a g.

Gewicht 2400 gram.

Geen enkel vat vertoont eenige afwijking.

Hart, longen en buikorganen vertoonen niets abnormaals.

KONIJN A VI.

23 Mei 1912. Urethaan aether narcose; tracheotomie.

Bloedige bloedsdrukbepaling in rechter a. carotis. Venacanule wordt ingebracht in lin-

ker v. jugularis. Uit een buret vloeit hierin adrenalineoplossing $\frac{1}{200.000}$, met een snelheid van 2 cM^3 per minuut. De bloedsdruk blijft hierbij binnen physiologische grenzen. In het geheel vloeit in 50 cM^3 van de oplossing. Na afloop der proef wordt het dier gedood.

Sectieverslag.

Gewicht 2450 gram.

In geen enkel vat eenige afwijking te vinden. Hart, longen en buikorganen vertoonen niets abnormaals.

KONIJN A VII.

4 October 1912. Uit rechteroor-vene wordt 2 cM^3 opgevangen, volgens de aanwijzingen van O'Connor behandeld en ingespoten in een kikvorschpreparaat volgens Lăwen-Trendelenburg.

Tijdens injectie van adrenalineoplossing 1 op 200.000 in een vena van het linkeroor met een snelheid van 1 cM^3 per minuut, wordt dit herhaald, nadat reeds 28 cM^3 ingestroomd was. Voor de resultaten zie curve.

11 October 1912. Herhaling van de proef.

Injectie van plasma vóór de instrooming in het Trendelenburgsche kikvorschpreparaat geeft geen noemenswaardige vermindering, injectie van plasma, opgevangen tijdens de instrooming, geeft een duidelijke vermindering van het aantal druppels.

KONIJN A VIII.

Géwicht 2900 gram.

29 Mei 1912.	1 ^e injectie van adrenaline	Ingestroomde
	$\frac{1}{200.000}$, in oorvene, met een snel-	hoeveelheid.
	heid van 1 cM ³ p. minuut . . .	40,5 cM ³
25 Mei 1912.	2 ^e injectie.	80 „
29 „ „	3 ^e „	108 „
30 „ „	4 ^e „	97,5 „
3 Juni „	5 ^e „	80,5 „
5 „ „	6 ^e „	100 „

Totaal 506,5 cM³ adrenaline $\frac{1}{200.000}$, een hoeveelheid adrenaline, overeenkomende met 2,5 cM³ $\frac{1}{1000}$ of 25 injecties volgens Josué.

10 Juni 1912. Injectie in de venae femorales mislukt. Het konijn wordt gedood.

Sectieverslag.

Gewicht 2750 gram.

Alle vaten worden zoo nauwkeurig mogelijk vrij geprepareerd: aorta, a. pulmonalis, aa. carotides, aa. renales, aa. femorales, hersenen mesenteriaalvaten.

Macro- noch microscopisch eenige afwijking te vinden.

KONIJN A IX.

Gewicht 2,7 Kgr.

17 Oct. 1912.	1 ^e injectie van adrenaline	Ingestroomde
	$\frac{1}{200.000}$ in oorvene, met een snel-	hoeveelheid.
	heid van 1 cM ³ per minuut . . .	200 cM ³

24 Oct. 1912.	2 ^e injectie van adrenaline	Ingestroomde
	$\frac{1}{200.000}$ in oorvene met een snel-	hoeveelheid.
	heid van 1 cM ³ per minuut . .	400 cM ³
1 Nov. 1912.	3 ^e injectie.	400 „
7 „ „	4 ^e „	407 „
13 „ „	5 ^e „	447 „
22 „ „	6 ^e „	373 „
29 „ „	7 ^e „	390 „
Totaal 2617 cM ³ adrenaline $\frac{1}{200.000}$, een hoeveel-		
heid adrenaline, overeenkomende met 13 cM ³		
adrenaline $\frac{1}{1000}$ of 130 injecties volgens Josué.		
4 Dec. 1912.	Het konijn wordt gedood	

Sectieverslag.

Gewicht 1,9 K.G.

Aorta, aa. femorales, renales en carotides worden zoo nauwkeurig mogelijk vrij geprepareerd. Evenzoo de grootere hersen- en mesenteriaalvaten. Macro- noch microscopisch eenige afwijking gevonden.

KONIJN A X.

Gewicht 2800 gram.

11 Oct. 1912.	1 ^e injectie van adrenaline	Ingestroomde
	$\frac{1}{200.000}$ in oorvene met een snel-	hoeveelheid.
	heid van 1 cM ³ per minuut . .	200 cM ³
16 Oct. 1912.	2 ^e injectie.	200 „
23 „ „	3 ^e „	400 „
28 „ „	4 ^e „	439 „
4 Nov. „	5 ^e „	390 „
13 „ „	6 ^e „	387 „

20 Nov. 1912.	7 ^e injectie van adrenaline	Ingestroomde
	$\frac{1}{200.000}$ in oorvene met een snel-	hoeveelheid.
	heid van 1 cM^3 per minuut . .	431 cM^3
25 Nov. 1912.	8 ^e injectie	420 „
2 Dec. 1912.	9 ^e „	400 „
6 „ „	10 ^e „	385 „
Totaal 3652 cM^3 adrenaline $\frac{1}{200.000}$, een hoeveel-		
heid adrenaline, overeenkomend met $18,2 \text{ cM}^3$		
adrenaline $\frac{1}{1000}$ of 182 injecties volgens Josué.		
12 Dec. 1912.	Het konijn wordt doud in zijn hok gevonden.	

Sectieverslag.

Gewicht 2250 gram.

In het hart aan de punt een plekje, dat iets harder aanvoelt. Microscopisch geen veranderingen gevonden. Endocard normaal.

In het vaatstelsel geen afwijkingen gevonden. Rechter-long geïnfilteerd. Microscopisch onderzoek: roode hepatitis.

KONIJN A XI.

Gewicht 2450 gram.

9 Oct. 1912.	1 ^e injectie van adrenaline	Ingestroomde
	$\frac{1}{200.000}$ in oorvene met een snel-	hoeveelheid.
	heid van 1 cM^3 per minuut . .	200 cM^3
10 Oct. 1912.	2 ^e injectie	230 „
14 „ „	3 ^e „	200 „
18 „ „	4 ^e „	300 „
25 „ „	5 ^e „	190 „
31 „ „	6 ^e „	373 „

Totaal 1493 cM³ adrenaline $\frac{1}{200.000}$, overeenkomende met 7,4 cM³ adrenaline $\frac{1}{1000}$ of 74 injecties volgens Josué.

7 November 1912. Het konijn wordt gedood.

Sectieverslag.

Gewicht 2200 gram.

Cor en pulmones geen afwijkingen.

Het vaatstelsel wordt zoo ver mogelijk nauwkeurig vrij geprepareerd, maar nòch bij macro- nòch bij microscopisch onderzoek eenige verandering gevonden.

KONIJN A XII.

Gewicht 3200 gram.

9 Oct. 1912.	1 ^e injectie van adrenaline $\frac{1}{200.000}$ in oorvene met een snel-	Ingestroomde hoeveelheid.
	heid van 1 cM ³ per minuut . . .	200 cM ³
10 Oct. 1912.	2 ^e injectie	200 „
14 „ „	3 ^e „	200 „
18 „ „	4 ^e „	400 „
21 „ „	5 ^e „	315 „
30 „ „	6 ^e „	350 „

Totaal 1665 cM³ adrenaline $\frac{1}{200.000}$, een hoeveelheid, overeenkomende met 8,3 cM³ adrenaline $\frac{1}{1000}$, of 83 injecties volgens Josué.

4 Nov. 1912. Het konijn sterft onder verschijnselen van een heftige enteritis.

Sectieverslag.

Gewicht 2200 gram.

Het konijn is zeer mager, er is zelfs geen niervet. De aa. renales liggen als het ware geprepareerd in de buikholte. Evenzoo de ureter. De darmlissen zijn sterk opgezet. Het mesenterium is geïnjectieerd.

Aan hart en longen geen afwijkingen.

In de aorta een verdacht plekje, ongeveer $4\frac{1}{2}$ cM. perifeerwaarts van de uittredingsplaats van de aa. carotides, dat iets naar binnen lijkt uit te puilen. Bij microscopisch onderzoek geen afwijking gevonden.

In het overige vaatstelsel geen veranderingen gevonden.

KONIJN A XIII.

30 Nov. 1912. Voor injectie's met verdunde adrenaline bestemd, sterft dit dier, vóór het een injectie gehad heeft, onder verschijnselen van een enteritis.

Sectieverslag.

Gewicht 2,7 KG.

De geheele dunne darm gevuld met stinkend, waterig vocht. Darmmucosa roodgekleurd, de mesenteriaalvaten zijn sterk gevuld.

In het hart geen afwijkingen.

In de arcus aortae twee duidelijk veranderde plekken. (Zie verder pag. 34 en 35).

In de rest van het vaatstelsel en de overige organen geen afwijkingen gevonden.

KONIJN A XIV.

Gewicht 4800 gram.

25 Oct. 1912.	1 ^e injectie van adrenaline	ingestroomde $\frac{1}{200.000}$, in oorvene, met een snel- hoeveelheid. heid van 1 cM ³ p. minuut. . . .	415 cM ³
25 Oct. 1912.	2 ^e injectie.		378 „
1 Nov. „	3 ^e „		405 „
6 „ „	4 ^e „		400 „
10 „ „	5 ^e „		390 „
15 „ „	6 ^e „		415 „
20 „ „	7 ^e „		330 „
25 „ „	8 ^e „		310 „

Totaal 3043 cM³ adrenaline $\frac{1}{200.000}$, een hoeveelheid, overeenkomende met 15,2 cM³ adrenaline $\frac{1}{1000}$ of 152 injecties volgens Josué.

30 Nov. 1912. Het konijn wordt dood gevonden.

Sectieverslag.

Gewicht 4200 gram.

Het hart vertoont geen afwijkingen.

Rechter long normaal. Onderkwab van linker long is geïnfiltréerd. Microscopisch onderzoek: roode hepatitisatie.

Het vaatstelsel wordt zoo ver mogelijk vrij geprepareerd, doch vertoont geen afwijkingen.

KONIJN A XV.

Gewicht 4,2 Kgr.

9 Dec. 1912. 1^e injectie van adrenaline $\frac{1}{200.000}$

in oorvene, met een snelheid van			Ingestroomde hoeveelheid.
1 cM ³ per minuut			420 cM ³
12 Dec. 1912.	2 ^e injectie.		390 „
16 „ „	3 ^e „		380 „
20 „ „	4 ^e „		400 „
23 „ „	5 ^e „		373 „
7 Jan. 1913.	6 ^e „		390 „
8 „ „	7 ^e „		425 „
15 „ „	8 ^e „		410 „
20 „ „	9 ^e „		320 „
23 „ „	10 ^e „		345 „

Totaal 3853 cM³ adrenaline $\frac{1}{200.000}$, een hoeveelheid, overeenkomende met 19,2 cM³ adrenaline $\frac{1}{1000}$ of 192 injecties volgens Josué.

27 Jan. 1913. Het konijn wordt gedood.

Sectieverslag.

Gewicht 3,5 K.G.

Hart normaal.

Het vaatstelsel wordt nauwkeurig en zoo ver mogelijk vrij geprepareerd. Nergens iets abnormaals gevonden.

KONIJN A XVI.

Gewicht 4,4 K.G.

9 Dec. 1912.	1 ^e injectie van adrenaline	Ingestroomde $\frac{1}{200.000}$ in oorvene, met een snel- heid van 1 cM ³ per minuut . .	hoeveelheid. 410 cM ³
12 Dec. 1912.	2 ^e injectie.		340 „

			Ingestroomde hoeveelheid.
16 Dec. 1912.	3 ^e injectie		320 cM ³
20 „ „	4 ^e „		400 „
23 „ „	5 ^e „		380 „
7 Jan. 1913.	6 ^e „		358 „
8 „ „	7 ^e „		415 „
15 „ „	8 ^e „		410 „
20 „ „	9 ^e „		390 „
23 „ „	10 ^e „		300 „
27 „ „	11 ^e „		280 „

Totaal 4003 cM³ adrenaline $\frac{1}{200.000}$, een hoeveelheid, overeenkomende met 20 cM³ adrenaline $\frac{1}{1000}$ of 200 injectie's volgens Josué.

3 Febr. 1913. Het konijn wordt gedood.

Sectieverslag.

Gewicht 3,2 K.G.

Hart en longen vertoonen geen afwijkingen.

Het vaatstelsel vertoont niets abnormaals.

Overal is de intima glad en glanzend.

Alphabetisch Litteratuuroverzicht.

1. Adler. Berliner Klinische Wochenschrift 1913.
2. Bock. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1907, Bd. 57.
3. Boveri. Clinica Med. Italiana 1906, No. 1.
4. Braun. Münchener Medizinische Wochenschrift 1905.
5. Braun. Centralblatt für Chirurgie 1903, No. 38.
6. Comessatti. Münchener Medizinische Wochenschrift 1908.
7. Ehrmann. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1905, Bd. 53.
8. Erb Jr. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1905, Bd. 53.
9. Falta u. Fleming. Münchener Medizinische Wochenschrift 1911.
10. Fränkel. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1909, Bd. 62.
11. Fränkel u. Allers. Biochemisches Zeitschrift 1909.
12. Josué. La Presse médicale 1903.
13. Klotz. Britisch medical Journal 1906.
14. Klotz, Harvey. Centralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie 1908, Bd. XIX.
Virchow's Archiv 1909, Bd. 196.
15. Læwen. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1904, Bd. 51.
16. v. Leersum. Feestbundel Hector Treub 1912.
Pflügers Archiv 1911, Bd. 142.
17. Levin & Larkin. Journal of experimental Medicine 1911, 13 I.
18. Meyer. Zeitschrift für Biologie 1906.
19. Mironescu. Romania medicala 1905.
20. O'Connor. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1912, Bd. 67.
21. Parisot. La Presse médicale 1912.
22. Rohde. Zeitschrift für biologische Technik und Methodik 1913.
23. Saltykow. Centralblatt für allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, Bd. 19, No. 8 & 9.
24. Schlayer. Münchener Medizinische Wochenschrift 1911.
26. Trendelenburg. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1910, Bd. 63.
27. Vulpian. Comptes rendus de l'Académie des sciences 1856, No. 43.
28. Waterman. Proefschrift, Leiden 1907.
29. Zanfragnini. Soc. med. chirurg. Modena 1909.

Fig. 1.

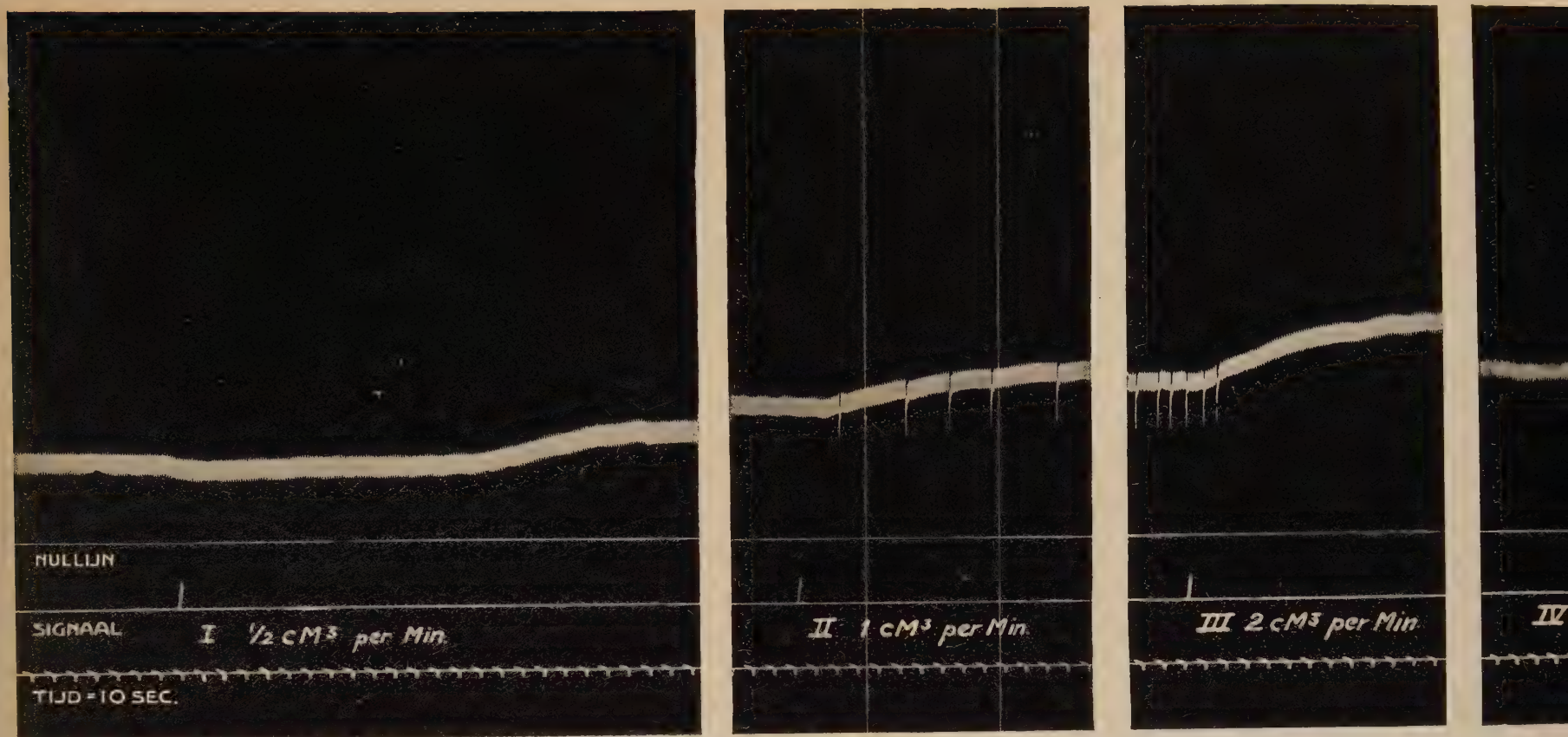
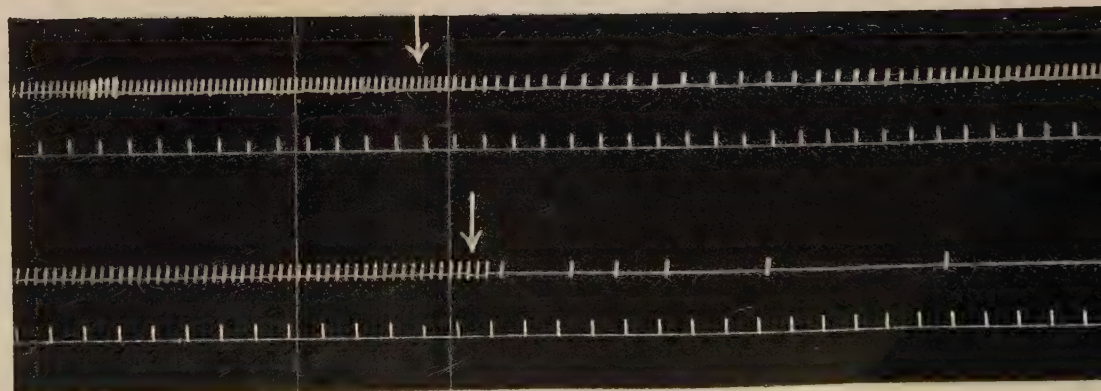
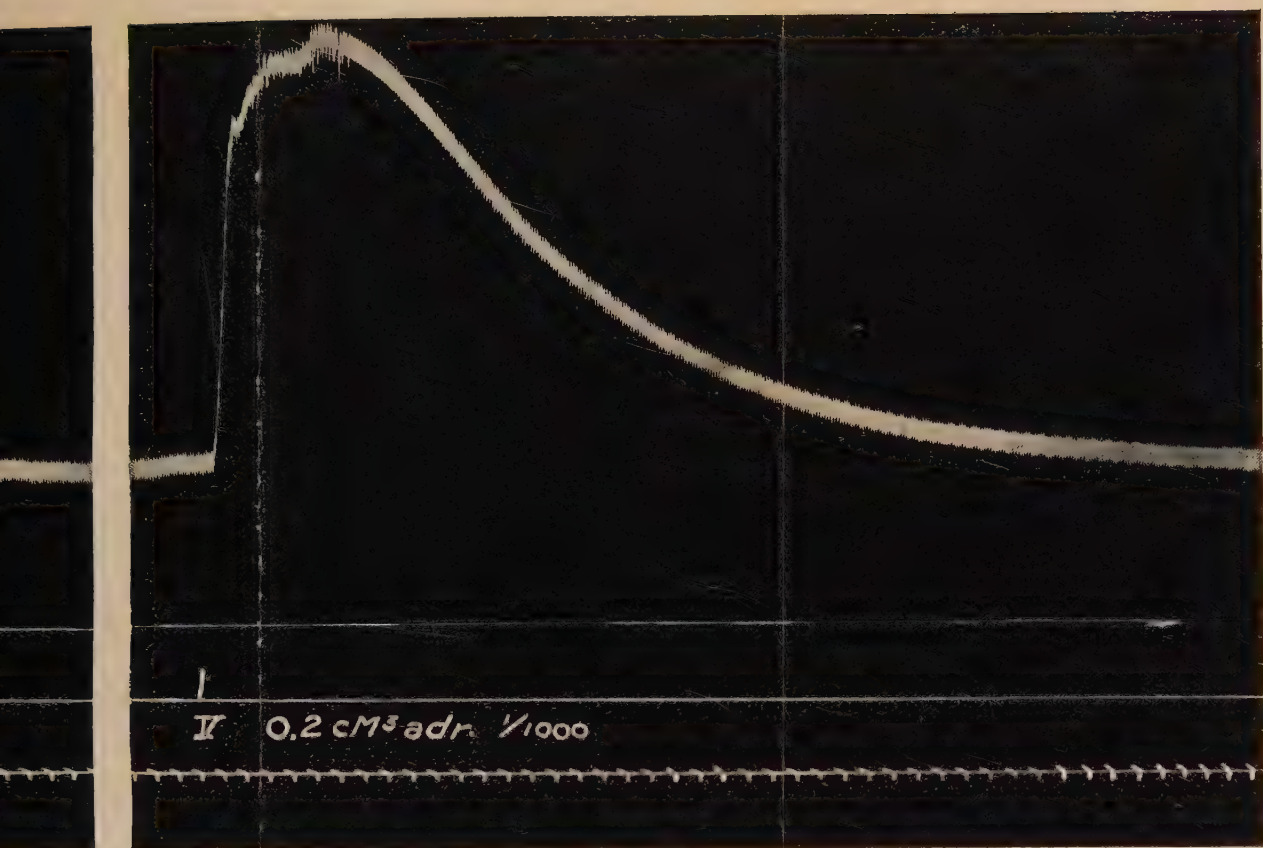


Fig. 11.





STELLINGEN.

I.

De onderzoekingen van Josué hebben geen inzicht gegeven in de genese der menschelijke arteriosclerose.

II.

Voor het aantoonen van adrenaline in bloed bediene men zich van plasma, niet van serum.

III

Hoewel de vermenging van het veneuse bloed in het rechter-hart geen gelijkmatige is, is de opvatting van Kretz, dat het bloed uit de vena cava superior hoofdzakelijk naar de bovenkwab van de long gevoerd wordt, onjuist.

IV.

Voor men zich uitspreekt over de genezing van een syphilitische infectie, verrichte men de luetine-reactie.

V.

De musculus sartorius is in de eerste plaats spanner van het mediale gedeelte van de fascia lata.

VI.

Daar de benaming „otosclerose” aanleiding geeft tot begripsverwarring, ware het wenschelijk haar uit de oorheeskundige terminologie te doen verdwijnen.

VII.

De onderzoeken van Carlson over de hartswerking bij *Limulus* hebben geen argumenten gebracht tegen de myogene theorie.

VIII.

Emetine is een specificum tegen tropische amoeben-dysenterie.

IX.

Voor de herkenning van pancreas-aandoeningen is het van belang de urine op haar diastatisch vermogen te onderzoeken.

X.

In sommige gevallen van chalazion moet tuberculose als aetiologisch moment worden aangemerkt.

XI.

Een theorie, die de sympathische ophthalmie wil verklaren door bij de verwonding binnengedrongen infectiekiemen, houdt geen voldoende rekening met de feiten.

XII.

Alvorens de diagnose dementia paralytica te stellen bij patienten, afkomstig uit tropisch Afrika, onderzoekte men op trypanosomen.

XIII.

Bij verdenking op carcinoom van de prostaat opereere men perineaal.

XIV.

Voor extirpatie van cardia- en oesophagus-carcinomen komen voorloopig slechts die methoden in aanmerking, die zich geen onmiddellijke verbinding van oesophagus aan maag ten doel stellen.

XV.

De indicatie van Pinard voor het aanleggen van de tang gelde alleen, wanneer vergeefs gebruik gemaakt is van pituitrine.

XVI.

Het is een nadeel van de klassieke Sectio

Caesarea, — dat haar waarschijnlijk zal achterstellen bij de cervicale transperitoneale —, dat zij vaak sterilitéit ten gevolge heeft.

XVII.

Bij eventueele facultatief-stelling van lijkverbranding, zij sectie vaste voorwaarde tot het bekomen van vergunning tot crematie.

XVIII.

Het ware gewenscht, dat de medicus practicus, wanneer hem door of van wege eenige gerechtelijke autoriteit werd opgedragen een sectie te verrichten en daaruit deskundige conclusiën te trekken, bescheidenlijk verklaarde op grond van niet-voldoende bevoegdheid deze opdracht niet te kunnen aanvaarden, — of dat hij althans, wanneer dit hem van de opdracht niet mocht ontheffen, bij zijn verklaringen en rapporten uitdrukkelijk voorop stelde aan de opdracht slechts onder protest van niet-voldoende bevoegdheid te voldoen.
